FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924

THÈSE

N°.....

PRÉSENTÉE POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Pascal GEORGIADES

Né à Smyrne (Asie Mineure), le 30 Janvier 1897

Le Purpura au cours du Traitement de la Syphilis par les Arsenobenzènes

Président de Thèse : M. JEANSELME, *Professeur*

PARIS

ÉDITIONS MÉDICALES

7, RUE DE VALOIS, 7

— 1924 —

LE DOYEN : **M. ROGER.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO.
Physiologie.	Ch. RICHET.
Physique médicale.	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBE.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECENE.
Anatomie pathologique.	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD. WIDAL. GILBERT. CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. LEJARS. HARTMANN. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

4

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
ALGLAVE	Pathologie chirúrgicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULE	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRE	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DUVOIR	Médecine légale.
ECALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBE (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgicale.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
ROUVIERE	Anatomie.
STROHL	Physique médicale.
TANON	Pathologie médicale.
TIFFENEAU	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale.
WELTER	Ophtalmologie.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
CAMUS	Physiologie.
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
RETTERER	Histologie.
ROUSSY	Anatomie pathologique

64078

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LERI	Clinique médicale
LŒPER	Clinique médicale
OMBREDANNE	Clinique médicale infantile.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
TERRIEN	Clinique ophtalmologique.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY	Stomatologie.
N.....	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE
en témoignage d'affection et de reconnaissance

A MON FRERE ET MES SŒURS

A Monsieur Em. BENAKIS
mon grand Bienfaiteur
reconnaissance éternelle

A Monsieur le Professeur JEANSELME
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de clinique des maladies
cutanées et syphilitiques
Officier de la Légion d'honneur
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider notre thèse.

A MES JUGES

CHAPITRE PREMIER

INTRODUCTION

Tous les syphiligraphes ont eu l'occasion d'observer à la suite des injections des arsenobenzènes, des accidents hémorragiques de gravité variable.

Ces accidents constituent un ensemble considérable et leur grande importance nosographique mérite de retenir l'attention du public médical.

A en juger par les observations rapportées, leur nombre augmente sans cesse, à tel point que rares sont les syphiligraphes qui n'en ont pas observé quelques cas.

Mais cette augmentation nous paraît plus apparente que réelle par rapport au nombre des injections pratiquées.

Deux grandes raisons pouvaient en être invoquées.

D'une part, la formidable expansion de la syphilis pendant ces dix dernières années et d'autre part le plus grand nombre des malades, traités par les composés arsenicaux.

Donc ces accidents existent et deviennent plus nombreux de jour en jour, ce qui constitue une preuve

indéniable du rôle hématotoxique des arsenobenzènes, tant de fois démontré expérimentalement et cliniquement.

Leur importance pratique est très considérable, car si ces accidents sont relativement rares, leur caractère revêt quelquefois une gravité entrême aboutissant parfois rapidement à la mort.

Il est extrêmement important de signaler ici le caractère trompeur que revêtent quelquefois ces accidents: une premieère manifestation hémorragique postarsenobenzolique doit toujours être considérée comme un signal d'alarme devant lequel on doit cesser immédiatement et définitivement le traitement.

Y a-t-il à négliger complètement la question de la nature des arsenobenzènes dans la genèse de ces troubles?

Ou bien faut-il chercher dans les uns un pouvoir hématotoxique plus grand que dans les autres?

La preuve nous manque complètement.

Il est plus naturel, sans vouloir omettre la constitution chimique propre de chacun, de penser que c'est une question de relativité et que ces accidents hémorragiqus sont proportionnels au degré de l'emploi de chaque arsenobenzène.

Cependant, Widooghe et Férond, rapportent trois cas où l'éparséno (132) de Pomaret n'aurait pas eu de nocuité sur le système vasculo-sanguin et n'aurait pu reproduire les accidents hémorragiques, tandis que par contre le novarsenobenzol et le sulfarsénol donnaient lieu à ces accidents.

Dans ce petit travail, nous n'avons pas la prétention de mettre au point toutes ces questions, qui ont besoin des longues études et des multiples expériences.

Nous ne voulons que faire une étude d'ensemble en rassemblant toutes les études précédentes et en tirer dans la mesure du possible toutes les conclusions pratiques.

Nous exprimons toute notre reconnaissance à M. le docteur Burnier, chef de clinique du professeur Jeanselme, qui a bien voulu mettre à notre disposition les observations recueillies à l'hôpital Saint-Louis, et nous guider dans l'étude de ce travail.

Nous avons eu ainsi l'occasion d'observer et d'étudier en l'espace de moins d'un an quatre cas dont l'étude a été à la base de cette thèse.

CHAPITRE II

Notions sur les arsenobenzènes

L'arsenic sous diverses formes avait été depuis longtemps préconisé en térapeutique à titre d'euphorique

Son action nocive sur le tréponème a été vite reconnue. Mais tel qu'il était, il ne pouvait pas être largement employé sans inconvénient en raison de sa grande toxicité.

Il faudrait restreindre son action organotrope nuisible pour laisser agir sans danger son action parasitotrope. Cette condition n'a été réalisée qu'à l'aide de composés organiques.

Les premiers introduits dans ce but en thérapeutique, étaient l'atoxyl, dérivé de l'aniline, employé d'abord en Allemagne, puis introduit en France.

Son équivalent toxique chez le lapin serait égal à o gr. 40.

Mais ce corps, comme l'arsacétine, a été rapidement reconnu dangereux, donnant lieu à des phénomènes d'intolérance quelquefois très graves : diarrhée, nausées, vomissements, bordonnements d'oreille, céphalalgies quelquefois une amaurose définitive.

L'ère véritable de la médication arsénicale contre la syphilis commença avec la découverte d'Erlich.

En effet, à partir de 1910, la thérapeutique antisyphilitique se trouve armée d'une médication très puissante. Erlich non seulement réalisa la synthèse d'un nouveau corps à la fois plus actif et moins toxique, mais encore créa la chimiothérapie : employer une substance nocive uniquement pour le parasite et non pour l'organisme. Et pour exprimer ces affinités spéciales, il créa les termes d'organotrope et parasitrope.

Il lui fallut des longues expériences sur les animaux pour qu'il se persuade des grands avantages de se découverte.

C'est ensuite qu'il confia le nouveau médicament dans les mains de Hata, qui ne tarda pas et après lui tous les cliniciens, à confirmer l'opinion d'Ehrlich.

Ce n'est qu'en 1911 que le 606, connu encore sous le nom de Salvarsan, fit son entrée bruyamment en France.

Mais cette période d'enthousiasme ne dura pas longtemps, car ce médicament dans les mains de bien des cliniciens, se montra une arme très dangereuse. Plus le médicament se propageait, plus les accidents devenaient fréquents et présentaient des formes multiples, à tel point que nombre de cliniciens sont arrivés à renoncer complètement à son emploi.

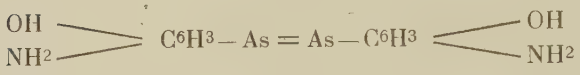
Quelle est la constitution du 606?

C'est un composé arsenical insoluble dans l'eau,

soluble dans un milieu légèrement acide, composé éminemment instable. Il appartient au groupe des rérivés arsenoïques dont la formule générale schématique est R—As = As—R. Il dérive de l'arseno-benzine le plus simple par substitution de demi atomes d'hydrogène de chacun des groupes C^6 H^5 l'un par un oxhydrile phénolique OH, l'autre par un groupement fonctionnel aminogène

NH^2 $C^6H^5-As=As-C^6H^5$

benzène-arsenobenzène



Ehrlich évalue à 33 % sa teneur en As. Pour Emery, sa teneur est de 34 %.

A la suite de ses expériences sur les animaux, Erlich a pu évaluer son équivalent toxique à 0 gr. 08 par kgr. de poids.

Ces expériences reprises ensuite par de nombreux expérimentateurs, ont confirmé ces chiffres.

D'après Emery, la dose minima toxique est dix fois plus grande que la curative.

Comment se fait l'élimination de l'arsenic par l'organisme?

Arthur Bormtein signale d'après ses expériences sur le lapin, que les urines en contiennent trois semaines même après une injection sous-cutanée de salvarsan, alors que dans les organes internes l'arsenic persiste pendant des mois.

L'arsenic passe aussi dans le placenta et le lait, ce

qui est d'une grande importance, à savoir combien un enfant peut bénéficier du traitement de sa mère.

Novarsenobenzol. Ehrlich se rendit bien vite compte des inconvénients du 606. Il se mit à rechercher un nouveau composé arsenical qui, tout en gardant les qualités du 606, puisse être débarrassé de ses défauts.

Engagé dans la voie de ces recherches, il a réussi à composer un nouveau produit qu'il a introduit en thérapeutique, en 1912, sous le nom de néosalvarsan.

Au point de vue de toxicité, elle est deux fois moindre que celle du 606.

Son équivalent toxique est de 0,20 contre 0,08 du salvarsan.

Pour Dupont, sa teneur en arsenic n'est que 20 %.

Mais si le 914 présente une véritable supériorité au point de vue de sa toxicité, il n'est pas de même en ce qui concerne sa stabilité.

La simple exposition à l'air libre pendant 10 minutes réduit d'un tiers la dose de néosalvarsan tolérée par kgr. de poids. Emery en fait la même constatation. Cette décomposition peut se réaliser même par l'eau distillée ou des substances étrangères.

Galyl. Après Ehrlich, d'autres cliniciens s'engagèrent dans la même voie des recherches. C'est ainsi que Monneyrat composa le 1116 qu'il nomma « galyl ». Ce corps n'est que le salvarsan dont les deux groupements NH_2 sont bloqués chacun par une fonction acide de l'ac. phosphorique.

Luargol, ou 102, de Danysz : sulfate de dioxydiaminoarsenobenzolate de bromure d'argent et d'anti-

monyle. Il contient du bromure d'argent et de l'antimoine combinés à l'arsenobenzol dans les proportions suivantes :

Arsenic.	18,08 %
Brome.	10,20 %
Argent.	13,65 %
Antimoine.	1,95

Sulfarsenol qui se compose de la base du 606 d'une part et d'une molécule de sulfate acide de soude d'autre part.

CHAPITRE III

Historique

L'enthousiasme ne dura pas longtemps sur la découverte d'Ehrlich et des accidents variés, revêtant quelquefois une allure très grave, commençaient à assombrir les espoirs des syphiligraphes, basés sur la nouvelle arme antisyphilitique.

Plus la médication par l'arsenobenzol se propageait, plus les accidents devenaient nombreux et parmi eux les cas mortels se multipliaient.

Parmi ceux-ci on trouve, cités à cette époque, mais d'une façon tout à fait vague, des cas à caractère hémorragipare.

Jadasshon, en 1910, au Congrès de Médecine et de Pharmacie de Berne, dans un recueil de 133 cas d'observations et d'expériences sur le 606., cite un cas de purpura causé par ce médicament en injections intraveineuses.

Deux ans après, en 1912, Brauer, en Allemagne, parmi 1.5000 malades traités par le 606, rapporte deux cas de purpura

a) Dans le premier cas, une injection intraveineuse

de 0 gr. 2 de salvarsau acide fait apparaître le lendemain des nombreuses pétechies de la grandeur d'une tête d'épingle. Ces pétechies disparurent en sept jours bien que l'on ait continué à faire 3 injections de 606 à 0 gr. 15.

a) Dans le second cas, il s'agit d'un purpura rhumatoïde, produit après injection de 0 gr. 45 dans la veine, disséminée sur tout le corps, mais à prédominance dans les jambes, avec douleurs articulaires multiples.

En France, Nicolas et Moutot, dans une compte rendu sur la pratique d'un an avec le 606, à la clinique vénéreologique de l'antiquaille ,de Lyon, citent parmi les accidents cutanés, un purpura miliaire produit par ce médicament par voie intraveineuse.

Guénot, à la même époque, dans sa thèse, rapporte trois cas de forme bénigne, qui guérissent malgré la continuation du traitement arsénobenzolique.

a) Une troisième injection de 606, par voie intramusculaire, fait apparaître des taches purpuriques dans les jambes qui, malgré la quatrième injection, disparaissent. La cinquième donne une tache opaline à la base de la luette qui disparaît vite sans que des nouveaux éléments fassent leur apparition.

b) Quatre jours après la quatrième injection, le malade ressent des douleurs rhumatoïdes dans les membres inférieurs. Quelques jours après, le purpura apparaît, localisé dans les membres inférieurs. Dans trois jours, tout rentre dans l'ordre.

c) Malade âgé de 70 ans, obèse mais d'assez bonne

santé générale. Une injection de o gr. 3o donne une poussée forte de purpura dans les membres inférieurs.

C'est dans les accidents de cet ordre qu'on doit classer un cas de Albert Mouchet et Bricourt, dans lequel on voit des hémorragies persister anormalement au niveau d'une petite intervention, mais à la suite d'une injection intra-veineuse d'arsenobenzol, sans être accompagné de purpura.

En 1915, Krol, de München, cite un cas de purpura accompagné de douleurs, consécutif à une injection intra-veineuse de 606.

Hudelo et Montlaur, dans la même année, présente un cas de purpura avec ictère après la cinquième injection intra-veineuse du traitement.

Quatre ans après, Leredde, dans un article sur les accidents de l'arsenobenzol, signale la gravité des phénomènes hémorragiques, à propos de deux cas de purpura à type infectieux qui se sont terminés par la mort. Il considère ces accidents comme un signal d'alarme qui impose la suspension du traitement.

Dans la même année, Abratucci rapporte trois cas d'ictère dûs au salvarsan dont le premier, parmi les autres manifestations hémorragiques, présente du purpura.

Eschbach (de Bourges) signale un cas avec hémorragies multiples dû également au salvarsan par voie intra-veineuse.

Milian observa deux cas de purpura : un premier chez un tabétique, chez qui toute injection mal sup-

portée faisait apparaître des taches violacées aux coudes et aux points de frottement.

L'autre, chez un malade primaire, accompagné de douleurs rhumatoïdes et de fièvre. Dans les deux cas, le traitement a été pratiqué par voie intra-veineuse.

Dans le cas rapporté par Boutelier, dans sa thèse, il s'agit d'un purpura hémorragique qui, dans trois jours, disparaît complètement.

Ce purpura survient chez une femme de 40 ans qui, à la suite de la sixième injection intra-veineuse dans la deuxième série, constate l'apparition de petits points noirs dans la bouche, en même temps que des gingivorragies.

Trois jours après, le purpura apparaît dans les genoux, les flans, les bras et la face dorsale des mains. On suspend le traitement arsenobenzolique et tout disparaît. Mais, dix mois après, à la reprise du traitement, le tableau précédent se reproduit. On suspend de nouveau le traitement et tout rentre dans l'ordre au bout de trois jours.

Labbé et Langlois, dans une communication qu'ils ont fait sur une malade de Leredde, morte par un purpura hémorragique, signalent encore la gravité extrême de ces accidents et conseillent la suspension immédiate du traitement.

Dans ce cas, il s'agit d'une femme âgée de 25 ans, qui, depuis le début du traitement par l'arseno-benzol, manifesta une intolérance, consistant surtout à une congestion faciale, phénomène qui a été observé pendant les deux premières injections.

Après trois semaines de repos, le traitement ayant été repris toujours par voie intra-veineuse, la malade à la suite de la deuxième injection de o gr. 45 fait un léger saignement du nez et des gencives.

Ces accidents se répètent dans les trois injections suivantes. Mais, à la suite de cette dernière, les hémorragies nasales et gingivales deviennent persistantes. Huit jours après, le purpura fait son apparition sur l'épaule. On diminue la dose de o gr. 45 à 0 gr. 3o, ce qui modifie ces phénomènes, mais n'empêche pas la prolongation anormale des règles. Puis les épistaxis réapparaissent.

Ces hémorragïes, à partir de ce moment, se répètent sans cesse, créent le tableau de l'anémie, qui, malgré les injections massives de sérum, aggrave l'état général et amène la malade au coma et à la mort.

Deux ans après, Thomas Amylh Davies publie l'observation d'un purpura simplex, chex une femme de 23 ans, consécutif à la huitième injection intra-veineuse de novarsenobenzol de o gr. 75.

Dans l'année suivante, Florand, Nicaud et Froment présentent un cas de purpura hémorragique généralisé.

Une femme de 51 ans qui, dans une première série par voie intra-veineuse, fait un purpura accompagné d'hémorragies multiples.

On fait une seconde série. A la troisième, la malade ressent un frisson intense, avec état nausecux et céphalées, et ce n'est qu'à la cinquième qu'éclate le pur-

pura, accompagné d'hémorragies multiples. Ce purpura était surtout localisé dans les membres inférieurs, le thorax et l'abdomen. Quelques éléments existaient également sur la muqueuse buccale.

Lespine et Wijdooghe, à la séance du 2 mars 1921 de la Société Belge de Dermatologie et Syphiligraphie, communiquent un cas d'intolérance arsenobenzolique à type purpurique.

Les deux cas se caractérisent par la répétition de l'éruption purpurique, accompagnée des hémorragies et des douleurs dans les mollets.

Il s'agit d'un homme âgé de 35 ans. Dans la première série, le malade fait une réaction après deux injections intra-veineuses, soit 0,18 de sulfarsenol intra-veineux.

Dans la deuxième série, les onze premières injections sont bien supportées. Mais deux jours après la douzième, le purpura éclate avec des différentes hémorragies.

Un mois presque après on recommence. La troisième injection de 0,18 fait apparaître une petite éruption purpurique accompagnée de myalgie dans les mollets. Ces phénomènes se répètent à la cinquième et dans la série suivante. On continue cependant le traitement en changeant la voie.

Trois injections intra-musculaires sont pratiquées mais cette seconde donne une éruption purpurique généralisée avec hémorragies des gencives. Dans cinq jours tout disparaît.

Les auteurs, devant ces troubles, concluent qu'il s'agit des effets toxiques lésant le tissu sanguin.

La même explication a été donnée par Jarecki sur un cas de purpura hémorragique, avec la particularité que cet auteur a insisté surtout sur les lésions de la moëlle épinière.

Deux séries de 14 injections de néosalvarsan en injections intra-veineuses ont été bien supportées. Le purpura s'établit vingt-quatre heures après, précédé de malaises et de frissons. Aucune hémorragie n'a accompagné ce purpura.

Deux cas mortels ont été rapportés par Rabut et Oury dans la *Presse Médicale* de septembre 1922.

Tous les deux chez des gens d'un âge avancé avec hémorragies graves.

a) Malade âgé de 50 ans, tabétique, supporte bien les deux premières séries de novarsenobenzol en injections intra-veineuses.

Au cours de la troisième série, les grandes doses le fatiguent et lui donnent de la fièvre.

Une de ces injections, de 0 gr. 60, sans aucun phénomène prodromique, lui fait apparaître une gingivorragie assez importante. Ses urines sont sanglantes. Le lendemain, le malade remarque des taches violacées sur la peau qui, dans vingt-quatre heures, s'étendent partout. Au niveau des muqueuses, on constate des lésions du même ordre et, chose plus rare, une hémorragie sous-conjonctivale de l'œil gauche. En même temps réapparaît une gingivorragie prolongée et abondante. Trois jours après, on constate des nou-

velles hémorragies consistant surtout en hématemèses et hématuries. La température s'élève aux environs de 38° au moment où le purpura tend à disparaître. A partir de ce moment, l'état général s'aggrave beaucoup avec état anémique très prononcé. Le pouls est accéléré à 110 avec une température de 38°. Le malade meurt dans une asthénie extrême vingt-quatre heures après, c'est-à-dire huit jours après le début du syndrome.

b) Homme de 48 ans, reçoit une première série de novarsenobenzol par voie intra-veineuse sans accidents, mais avec quelques signes légers d'intolérance.

A la suite de la dernière injection de la deuxième série, le malade, après un frottement journalier des dents, constate des taches ecchymotiques. Dans la nuit, un saignement de nez continuel l'a empêché de dormir. L'examen montre une hémorragie en surface au niveau de la cloison où on pratique une cautérisation. On le traite également par l'hémostyl et le chlorure de calcium. Quatre jours après, l'épistaxis reprend, ce qui fait baisser rapidement l'état général par sa durée. La température monte à 39°. L'état s'aggrave de plus en plus, une hémorragie rétinienne trouble considérablement la vue du malade. Après une légère amélioration, le malade rentre dans le coma et meurt. Il est à noter que les transfusions sanguines apportent toujours une amélioration mais qui n'est que de courte durée.

Les auteurs émettent l'hypothèse de la toxcité du

noyau benzénique et de son rôle probable dans la genèse de ces accidents.

Dans le mois suivant, Ferond et Widooghe, à propos de trois observations nouvelles publient une remarquable étude clinique, physiologique et thérapeutique.

a) Femme âgée de 30 ans. La première série de sulfarsenol intra-veineux a été supportée. Au début de la seconde, la malade fait une crise nitritoïde et, vers le milieu de la même série, la malade fait un purpura discret. On repose huit mois et puis on recommence par le sulfarsenol également intra-veineux. A partir de la seconde injeection, le purpura réapparaît qui se généralise après la cinquième. A ce moment, les épistaxis font leur apparition avec ecchymoses aux endroits des piqûres. Avec le repos tout rentre peu à peu dans l'ordre.

On recommence alors la même médication en changeant la voie. Mais ausi bien que la voie intraveineuse, la voie intramusculaire donne lieu aux mêmes phénomènes.

On essaye une troisième voie, celle du tube digestif. La malade supporte très bien des grosses doses et rapprochées avec modifications des réactions sérologiques. Ensuite on continue le traitement par l'eparséno de Pomaret sans aucun accident.

c) Malade âgé de 22 ans, supporte bien trois séries de sulfarsenol intra-veineux de 10 injections en total. La huitième injection dans la 3e piqûre donne des frissons avec douleurs articulaires et lombaires. Le

purpura ensuite apparaît accompagné d'hémorragies gingivales.

On fait une quatrième série de métarsénobenzol. La troisième injection donne de nouveau du purpura avec hémorragies. Tous ces phénomènes disparaisesnt rapidement. Cinq jours après ou recommence avec le sulfarsénol, mais par voie intra-musculaire. Le purpura hémorragique reapparaît. Dans deux jours tout rentre de nouveau dans l'ordre.

On continue alors le même traitement mais par voie buccale. Ceci de même que l'eparséno de Pomaret ne donne lieu a aucun accident.

c) Homme de 35 ans, supporte bien trois séries de sulfarsénol et arsenobenzol par voie intra-veineuse. Dans la quatrième série le purpura apparaît accompagné d'hémorragies. Dans cinq jours tout disparaît. La même médication par voie intra-musculaire reproduit ces phénomènes. L'eparséno de Pomaret est encore supporté sans troubles.

Un cas de purpura hémorragique a été ensuite rapporté par Callomsin, qui a abouti à la mort par des hémoptysies et hématuries persistantes.

Chatellier encore présente l'observation d'un purpura hémorragique mortel.

Il s'agit d'un homme de 60 ans, qui supporte bien deux séries d'arsenobenzol intra-veineux. Il vient consulter pour des saignements de gensives et pour un purpura généralisé avec des larges plaques ecchymotiques au niveau des surfaces de plis. On le traite par l'hémostyl et le chlorure de calcium, mais malgré cela

son état s'aggrave, la fièvre s'allume, le pouls s'accélère, des nouveaux éléments purpuriques apparaissent. Le malade s'affaiblit de plus en plus et meurt dans une extrême faiblesse.

L'année dernière Nicolas Caté et Lebeuf publient un cas très intéressant.

Il s'agit d'un malade qui fait un purpura à répétition à la suite de la 4e injection d'arsenobenzol par voie intra-veineuse. Ce purpura se complique d'hémorragies multiples, au milieu d'un état général qui s'aggrave de plus en plus et qui conduit le malade à la mort.

En même temps Vedel et Giraud de Montpellier dans une étude de l'anémie pernicieuse aplastique postarsenobenzolique joignent l'observation d'un purpura dû à l'arsenobenzol intra-veineux, mortel avec hémorragies et anémie aplastique.

Tout récemment Evrard rapporte deux cas.

Tous les deux surviennent chez des femmes de 30-35 ans à la suite du traitement par le novarsenobenzol intra-veineux.

Ces deux malades guérissent dans 6 jours bien que, des hémorragies multiples et d'une forme grave accompagnent les manifestations purpuriques.

Nous rapportons à notre tour cinq cas, que nous avons eu l'occasion d'observer et étudier dans le service du Professeur Jeanselme à l'hôpital Saint-Louis.

Nous allons exposer en détail ces observations dans le chapitre de la pathogénie, afin d'insister mieux sur les altérations sanguines, qui constituent le point saillant de cette étude.

CHAPITRE IV

Symptomatologie et Classification

Le purpura dû aux arsénobenzènes est extrêmement variable tant au point de vue de sa symptomatologie que de sa topographie, les deux facteurs purpurique et hémorragique pouvant se présenter dans les rapports les plus différents.

Cette variabilité peut être poussée jusqu'à l'extrême à tel point qu'un de ces éléments, peut manquer totalement; et c'est ainsi que nous avons les formes les plus simples telle que :

Purpura simplex ou petites hémorragies sans purpura.

Mais d'autres facteurs peuvent entrer encore en scène. Ce sont les signes prodromiques d'une part, les signes généraux d'autre part, qui accompagnent le purpura. Et parmi ceux-ci, les douleurs articulaires, la fièvre, tiennent une place prépondérante dans la symptomatologie.

Donc nous avons à considérer les facteurs :

a) purpurique;

b) hémorragique;

c) signes prodromiques;

d) et les signes généraux de la période d'état.

Purpura : Le purpura peut présenter des formes et des localisations très variables.

a) *Forme :*

1° Le purpura miliaire à très petits éléments indique une forme assez bénigne, qui bien des fois n'est pas accompagné d'hémorragies, ou n'est accompagnée que d'hémorragies minimes.

2° Purpura à éléments de grosseur, depuis d'une tête d'épingle jusqu'aux dimensions d'une lentille. Et c'est là la forme la plus fréquente.

3° Une troisième forme est celle à gros éléments, qui prennent l'aspect des larges plaques ecchymotiques; cas qui s'observe surtout dans les formes graves. Ces plaques ecchymotiques se voient surtout se localiser dans les surfaces des plis.

Mais ces différentes formes ne sont pas toujours bien distinctes. Car on peut les trouver bien des fois chez le même sujet et à la même époque, plus souvent encore dans les différents stades de la maladie, en rapport avec la gravité de celle-ci.

c) *Localisation :* On peut diviser le purpura au point de vue de sa localisation en purpura cutané et en purpura des muqueuses.

1° Le premier peut siéger sur tout le corps. Mais d'après le tableau que nous joignons de toutes les observations rapportées, nous croyons qu'il se localise avec prédominance sur les membres et surtout les membres inférieurs.

Des causes extérieures peuvent intervenir pour faire appel à sa localisation. C'est ainsi que les endroits de compression ont été reconnus comme lieu de prédilection. De même les lésions cutanées préexistantes, les cognements, les frottements a. d. s.

2° Quand au purpura des muqueuses, il se rencontre le plus souvent sur la face interne des joues, la face inférieure de la langue et les muqueuses palpebrales.

La localisation primitive ne paraît pas être subordonnée à aucune règle. C'est tantôt le purpura uniquement des muqueuses, tantôt celui de la peau, mais souvent on le voit presque en même temps apparaître sur les deux territoires.

Hémorragies : Il en est de même pour les hémorragies dont le degré est très variable.

Dans la forme la plus légère, il ne s'agit que des hémorragies physiologiques, chez les femmes, qui persistent anormalement.

Chez des individus déjà malades on voit des hémorragies réapparaître et persister longuement : hémoptysies tuberculeuses, hématuries, ces hématemèses a.d.s. Chez des gens normaux, ce sont des épistaxis sans raison ou des gingivorragies produites par un simple frottement des dents. Dans tous ces cas leur prolongement insolite est caractéristique.

La suspension prophylactique du traitement antisyphilitique des arsenobenzènes n'arrête pas toujours ces hémorragies.

Elles évoluent dans les formes graves plus ou moins vite jusqu'à la mort.

Signes prodromiques :

Avant tout est-ce que cet état prodromique est constant dans le purpura des arsénobenzènes? D'après la statistique que nous avons établi sur 35 cas nous pouvons dire qu'il se rencontre 16 fois.

Ces signes sont assez variables.

Dans la grande majorité de cas, il s'agit d'un malaise, que le malade ressent après la piqûre, des céphalées, des nausées, quelquefois des vomissements.

D'autrefois, il s'agit des myalgies et des arthralgies avec courbature et mouvement fébrile, rapellant ainsi le tableau du purpura infectieux rhumatoïde.

Plus rarement dans d'autres cas, ce sont les signes pulmonaires, qui prédominent avec dyspnée, angoisse, toux et expectoration.

Signes généraux de la période d'état

Ces signes sont en rapport avec la gravité de la maladie.

Dans les formes très légères ils manquent complètement.

Mais avec la multiplication et l'aggravation des accidents hémorragiques, le syndrome anémique s'y installe et tout son groupe satellite se trouve ainsi réalisé : pâleur de la peau, faiblesse, vertiges, bourdonnements d'oreille, petitesse du pouls, dyspnée.

Dans la forme la plus grave ce tableau se trouve complété par l'extrême faiblesse, le pouls filiforme la dyspnée et le coma.

De ce que nous venons d'exposer sur la morphologie du purpura et les syndromes qui l'accompagnent, il est facile à voir combien la classification de ces troubles est délicate.

Nous croyons que la meilleure classification correspond au degré de la gravité d'une part, à l'association des autres syndromes d'autre part. On peut ainsi distinguer :

1° *Un état hémorragique* caractérisé par des petites hémorragies et non accompagné de purpura.

2° *Purpura simplex.*

3° *Purpura accompagné de petites hémorragies.*

4° *Purpura avec hémorragies graves souvent mortelles.*

On peut à côté de ces formes faire une place spéciale pour le purpura à forme rhumatoïde, l'élément douleur à localisation articulaire, prédominant de tous les autres symptômes.

Cette classification que nous considérons la plus naturelle, celle qui correspond le mieux aux faits cliniques se superpose à celle proposée par Rabut et Oury.

Quelle est la forme la plus fréquente et dans quelles proportions s'observe chacune d'elles.

Nous avons receuilli presque toutes les observations publiées jusqu'à présent y comprises les cinq rapportées par nous.

De ces cinquante cas, trente-sept seulement nous servent pour en tirer nos conclusions, les autres étant

insuffisamment complètes pour qu'elles puisesnt être utilisées dans ce but.

Donc de ces 37 observations que nous juxtaposons dans un tableau synoptique, en vue d'établir notre statistique, il y a 13 cas de purpura simplex, qui ne sont accompagnés d'aucune espèce d'hémorragie.

Dans les autres cas des manifestations hémorragiques variées accompagnent le purpura et parmi celles-ci ce sont les gingivorragies qui prédominent.

C'est ainsi que nous les observons 18 fois dans les observations (7, 10, 11, 13, 16, 18, 19, 20, 22, 24, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 34, 35). Les épistaxis figurent dans 8 cas (18, 19, 22, 23, 27, 28, 29, 30). Après viennent les hématuries, les métrorragies et le malœna. En dernier lieu viennent les hematemèses, les hémorragies rectales, et les hémorragies rétiniennes.

Au point de vue de la morphologie du purpura, dans la grande majorité de cas, il s'agit de la forme à éléments moyens. La forme lenticulaire figure dans 3 cas (1, 17, 28) et une seule fois la forme miliaire (2 *bis*).

Quant à la topographie c'est surtout le purpura à localisation sur les membres inférieurs, qui prédomine (3, 4, 5, 11, 14, 17, 18, 22, 30, 31, 33, 34).

La forme généralisée se rencontre 11 fois (2, 13, 16, 19, 20, 23, 25, 26, 27, 29, 32).

Tableau Synoptique des 38 cas

N°	Age — Sexe	Traitement suivi	Prodromes	Purpura
1	?	Après 0 gr. 2 de salvarsan intra-veineux.	———	Pétechies d grandeu d'une tête pingle.
2	?	Après 0 gr. 45 de salvarsan intra-veineux.	———	Purpura séminé da tout le cor surtout d les jambes
2 bis	?			Miliaire
3		Après 0 gr. 50 d'arsenobenzol intra-veineux.	———	Purpura les jambe sur la lan
4		0,30, 0,40, 0,40, 0,40 d'arsenobenzol intra-veineux.	Douleurs rhumatoïdes	Purpura les mem inférieurs
5	Homme de 70 ans	0,30 diarsénobenzol intra-veineux.		Poussée de pur dans membres férieurs.
5 bis	?	?	?	Purpur
6	Homme de 21 ans	Accident primitif 0 gr. 10, 0,10, 0,15, 0.15 de luargol intra-veineux.	———	Purpur
6 bis				Taches cées aux dès et points de tement.

pura dûs aux Arsenobenzènes

émorragies	Signes généraux	Terminaison	Auteur — Année
———	———	Tout disparaît en 7 jours.	Brauer 1912
	Douleurs articulaires	Disparition dans quelques jours	Brauer 1912
———	———	?	Brauer 1912
———		Malgré le traitement, disparition dans quelques jours	Guénot 1912
	Douleurs articulaires œdèmes sur les maléoles.	Guérison totale dans quelques jours	Guénot 1912
		Guérison dans quelques jours	Guénot 1912
ec ecchymo-s.	Douleurs articulaires	?	Krol 1914
———	Ictère	Hudelo 1916	Guéri dans 20 jours
	———	Milian 1918	Guérison

N°	Age — Sexe	Traitement suivi	Prodromes	Purpura
7	Femme de 42 ans	0,30, 0,30, 0,45, 0,45 de néo intra-veineux.	———	
7 bis		0,40 de néo intra-veineux.	———	Purpura les jambe dans les qui disp en quel jours.
8		Néo intra-veineux.		Purpu
9		Novarsenobenzol intra-veineux. 23 injections		Purpu
10	Homme de 22 ans	3 séries de novarsenobenzol intra-veineux.	———	———
11	Femme de 25 ans	6 injections sans accidents de norvasenobenzol intra-veineux.		Purpura membre férieurs l'épaule
12	Homme de 35 ans	Dans la 4e série de novarsenobenzol.		Purp généra
13	Femme de 40 ans	Après la 6e injection de la seconde série de novarsénobenzol intra-veineux.	——— Nausées, vomissements, frissons, céphalées.	Purpura muqueus cale. Dans dans les les flanc bras, la latine, jo le du pal 10 mois commen la 4e in Purpura lisé.

morragies	Signes généraux	Terminaison	Auteur — Année
morragies cales, gin- vales et va- nales.	———	Guérison	Eschbach 1919
———	Douleurs lombaires, fièvre oscillante 38-39,9°.	Guérison dans quelques jours	Milian 1918
morragies	Ictère	Guérison	Abrattuci 1919
émorragies	———	Mort	Leredde 1919
émorragies gingivales	———	Guérison	———
orragies na- s et gingiva-	———	Guérison	Leredde 1919
émorragies	———	Guérison	Leredde 1919
givorragies uis métror- gies.	———	Dans 3 jours, tout se rétablit sauf les métrorragies qui persistent	Boutelier 1919-1920
trorragies givorragies			

N°	Age — Sexe	Traitement suivi	Prodromes	Purpura
14	Femme de 25 ans	6 injections. La 4e donne réaction. La 5e et la 6e mêmes accidents. Novarsenobenzol intra-veineux.		Purpura les mem et l'épaul
15	Femme de 23 ans	8 injections. La 8e de 0,75 de noversenobenzol intra-veineux.		Purpura disparaît huit jour
16	Homme de 35 ans	A la fin de la 2e série. A la 3e série de sulfarsenol intra-veineux.		Purpu Purpu
17	Homme de 19 ans	12 injections Une 13e injection de sulfarsen. intra-veineux puis intra-musculaire		Purpura membres rieurs à pet ments, fa des joues, la langue. Fait réapp le purpur ralisé.
18	Femme de 51 ans	6 injections de novar intra-veineux.	Céphalées, frissons, état nauséeux.	Purpura des memb férieurs muqueuse
19	Homme de 26 ans	Deux séries bien supportées. 3e : 0,45, 0,6 novar. intra-veineux.	24 heures après, malaise, frissons.	Purpura membres rieurs et a
20	Malade de 23 ans	3 séries. Après 0,60 de novar. intra-veineux.	Fatigue, fièvre	Purpura lisé en et longue moses sur queuses, l et l'œil

›rragies	Signes généraux	Terminaison	Auteur — Année
›rragies nuant et gravant	Asthénie, pâleur, souffle anémique, température pouls accéléré.	Malgré l'injection d'eau peptonée à 5 p. cent, les hémorragies continuent et la malade meurt.	Labbé et Langlois 1919
——	——	Guérison en huit jours	Thomas-Amyhl Davies 1921
orragies vales dissant ra-ment.	Myalgies	Une série d'injections intramusculaires donne du purpura hémorragique tandis que le 132 de Pomaret n'en donne pas.	Lespinne et Wydooghe 1922
orragies, ymoses, elœna	Vomissements, pigments biliaires, urobiline.	Guérison	Lespinne et Wydooghe 1922
s et gingi-		Femme dont le syst. vasculo-sanguin était prédisposé. Guérison	Florand, Nicaud et Froment 1922
ments du t des gen-		Guérit avec le chlorure de calcium.	Jarecky 1922
ragies gin- s, hémate- et héma-	Température. Pouls à 110. Mort	Mort dans un état d'anémie extrême et d'amaigrissement.	Rabut et Oury 1922

N°	Age — Sexe	Traitement suivi	Prodromes	Purpura
21	Homme de 25 ans	0,30 novar. intra-veineux.		Purpura dan membres et muqueuses gue, joue).
22	Homme de 48 ans	A la fin de la seconde série de novarsenobenzol intra-veineux.		Purpur
23	Femme de 30 ans	Deux séries bien supportées avec quelques crises nitritoïdes. A la 2e injection de la 3e série de sulf. intra - vein. (1re série par novar. intra-vein.; la 2e par le sulfarsénol).	Crises nitritoïdes	Purpura généralise injection ges suffu sanguines
24	Homme de 22 ans	1 série de novar. et deux de sulfarsénol intra-veineuses bien supportées. A la 8e injection de la 3e série. 3 injections ensuite de novar. intra-veineux. La 4e série par le métarsenobenzol. Une 5e par voie intra-muscul. de sulfarsenol.	Frissons, douleurs articulaires et lombaires Douleurs aux genoux avec fièvre, frissons, diarrhée	Purpu Purpu Purpu

morragies	Signes généraux	Terminaison	Auteur — Année
aturies, hé- ragies pul- aire. Entraî- t la mort s cinq jours			
orragies gin- les, épistaxis sistants. Lar- ecchymoses niveau des ections. Hé- rragie rétî- nne, ecchy- se de l'œil.	Température à 39°. Entre dans le coma, pouls petit, filiforme, température à 40°6. Mort.	1° Hémorragie rétinienne; 2° les transfusions sanguines apportent quelques améliorations temporaires. Le malade meurt dans l'asthénie extrême.	Rabut et Oury 1922
Epistaxis	———	Le purpura guéri réapparaît par la même médication par voie intra-musculaire. Le 132 de Pomaset ne donne rien. Guérison	Ferond et Wydooghe 1922
norragies gin- ales. ngivorragies		La thérapeutique per os et le 132 ne donnent aucun accident. Guérison.	

N°	Age — Sexe	Traitement suivi	Prodromes	Purp
25	Homme de 35 ans	Une 1re série donne des céphalées, douleurs articul. ictère. 2 séries encore, une au néo. intra-vein., l'autre au sulf. intra-vein. La 4e injection de cette série.	Transpiration, céphalées, fièvre, bourdonnements d'oreille	Purp sur le
26	Homme de 60 ans	5 injections intra-vein. de novar. bien supportées. La cinquième donne.		Purpura le corps ges ecc sur le des pli jections
26 bis	Homme de 46 ans	Une première série de novar. intra-vein. ne donne rien. A la fin de la 2e série. 4 jours après.		Pur Pur
27	Homme de 22 ans	4 injections de néo., ictère. 4 inject. encore de novarsenobenzol intra-vein. Une 4e injection de maatrséno intra-veineux.	Fièvre, céphalées, nausées.	Purpur né avec nance bres Dispar peu.
28	Homme de 35 ans Paludéen	Trois séries de novar. bien supportées. 8 jours Après la dernière injection,		Taches ques le sur to sauf

émorragies	Signes généraux	Terminaison	Auteur — Année
lémorragies	—	Cette médication reprise par voie intra-musc. fait réapparaître les accidents. Per os, aussi bien que le 132, ne donnent aucun accident. Guérison.	Férond et Wijdooghe 1922
ngivorragies ès extraction d'une dent	Fièvre à 39,5°. Malgré le traitement par l'hémostyl et la transfusion sanguine, le malade meurt dans la faiblesse. Pouls à 120.	Mort	Chatellier 1923
omatorragies			
ngivorragies, aelena, urines maturiques.	Douleurs articul.	Dans 17 jours le purpura disparaît.	Daviot 1923
ıx mois après, tomatorragies durent 15 j.			
morragies gin- vales, épista- s, hématuries.	Délire, état grave, agitation, pâleur extrême, mort	Mort	Nicolas, Gaté, Lebeuf
Hémorragies istaxis, gingi orragies) répé- es.	Anémie, dyspnée d'effort. Temper 39,4°. Températ. 38,9°	Le sérum de cheval et le chlorure de calcium n'arrêtent pas les hémorragies. Une transfusion de 450 cc. ne fait rien. Mort.	Vedel, Giraud

N°	Age — Sexe	Traitement suivi	Prodromes	Purpura
29	Femme de 30 ans	Quatre injections. Après la 4e de 0 gr. 60.	Une heure après, frissons, malaise, douleurs mus. et artic., refroidissement des extrémités.	Taches purpu sur le front, chevelu, c cuisses
30	Femme de 35 ans	Avait reçu plusieurs séries sans accidents. A la reprise du traitement, une injection de 0,60 fait un épistaxis de novarsenobenzol intra-veineux.	Céphalées, maux de tête.	En même ter macules purp ques dans plancher bu et les mem inférieurs.
31	Femme de 42 ans	Une première série de 10 piqûres de novar. intra-veineux a été bien supportée. Repos. A la 4e de la reprise Une nouvelle piq.	Malaise, frissons, nausées.	Purpura à p éléments su jambes, après la poitrine figure. Purpura sur bras, les jam
32	Homme de 26 ans	2 séries ont été bien supportées. La 6e injection de la 3e série crée un purpura. Novarsenobenzol intra-veineux.		Purpura qui généralise en avec prédomi ce sur les m bres inférieu le cou.
33	Femme de 36 ans	Première piqûre de novarsenobenzol intra-veineux.	Pas	Purpura sur jambes, su aux genoux aux malléo

Hémorragies	Signes généraux	Terminaison	Auteur — Année
e heure et de-e après, les odromes sto-orragies, puis istaxis. Urines selles hémor-giques.	Températ. 38,9°, pouls à 80, dou-leurs intestin. et stomacales.	L'adrénaline et l'hémostyl n'ar-rêtent pas les mé-trorragies. Dans 6 jours tout dis-paraît. Guérison dans 4 jours.	Evrard 1924
Epistaxis lentes métror-gies qui dispa-issent dans 8 urs.	Pouls 110-120.	Guérison dans huit jours	Evrard 1924
Gingivorragies		Guérison dans deux semaines	Observation Personnelle
omatorragies, ctorragies, plus rd hémorragies ntestinales, sto-matorragies, chymoses sous-onjonctivales.		Guérison	Observation Personnelle
		Guérison	Observation Personnelle 1923

N°	Age — Sexe	Traitement suivi	Prodromes	Purpura
34	Homme de 43 ans	2 premières séries ont été bien supportées. Deux mois après la 3e piqûre de la 3e série de novarsenobenzol intra-veineux.	Affaiblissement, troubles digestifs.	Purpura dans jambes qui paraît dans jours avec l pos.
35	Homme de 22 ans	Une première série de 7 piqûres a été bien supportée. Cinq nouvelles et une série encore de 11 bien supportées aussi. A la 9e de novarsenobenzol intra-veineux.	Après la 11e, céphalées, pâleur, grande fatigue.	

norragies	Signes généraux	Terminaison	Auteur — Année
ivorragies		Guérison dans huit jours	Observation Personnelle 1923
ivorragies		Guérison	Observation Personnelle 1924
ivorragies persistent é le traite- par l'hé- tyl.			

Le purpura des muqueuses tantôt débute seul et reste isolé, tantôt suit celui de la peau mais le plus souvent il l'accompagne.

Dans six cas on le trouve localisé sur la muqueuse jugale et palatine (13, 16, 17, 20, 27, 30) trois sur la langue (3, 17, 31) et enfin deux fois seulement sur la muqueuse palpébrale (20, 27).

Les signes prodromiques s'y observent neuf fois (13, 16, 18, 19, 20, 24, 25, 27, 34, 35).

Ils consistent tantôt en frissons, céphalées, nausées et vomissements (13, 30, 31, 35), tantôt à des myalgies et des douleurs articulaires (16, 24, 29).

Les signes généraux se rencontrent aussi d'une façon variable.

Tantôt ils consistent seulement à des douleurs articulaires ce qui constitue la forme rhumatoïde (2,4, 24, 26), tantôt c'est le tableau de l'anémie : asthénie, pâleur, fièvre, souffle.

Autrefois on trouve une température assez élevée avec pouls rapide, qui aboutit parfois au coma.

CHAPITRE V

Etiologie et Pathogénie

Sexe : Parmi les différents auteurs, qui ont traité ce sujet les uns considèrent que le sexe n'exerce aucune influence, pour les autres le sexe féminin serait plus prédisposé. Notre statistique montre au contraire que le nombre des hommes atteints de purpura est presque double de celui des femmes, 18 hommes (5, 6, 10, 12, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 32, 34, 35), contre 11 femmes (7, 11, 13, 14, 15, 18, 23, 29, 30, 33), sur 29 cas où le sexe est indiqué.

Age : L'âge prédominant est l'âge adulte. Aucune observation n'a été apportée chez l'enfant. Le plus jeune sujet qui s'y présente c'est le malade de Lespinne et Widooghe âgé de 19 ans. D'une façon générale ces cas sont compris entre les âges limites 19-70, répartis de la façon suivante :

La grande majorité s'observe entre 20-30 ans : 14 cas; huit entre 30-40; cinq entre 40-50 et quatre au-dessus de 50.

Nature de l'arsenobenzène et mode d'injection :

Parmi 37 cas de purpura, 24 sont dûs au novarsenobenzol :

7 sont dûs à l'arsenobenzol; 5 au sulfarsenol; 1 seul au luargol et 2 à l'éparseno.

Quand à la mode d'injection c'est celle de la voie intra-veineuse qui prédomine.

Est-ce à dire que le novar est le plus toxique de tous les autres?

Non bien sûr. Cela tient sûrement à sa très vaste administration, beaucoup supérieure à celle des autres.

Pathogénie : Parmi ces purpuras, il faut mettre à part une forme très bénigne qui n'est qu'une réaction locale due à l'arsenobenzène. Cette forme est tout à fait bénigne et guérit parfaitement avec le traitement.

Pour le purpura arsenobenzolique proprement dit, dès qu'il a été nettement identifié et constitué en une entité pathologique distincte, l'arsenobenzol étant surtout un composé arsenical, les cliniciens ont attribué tous ces troubles à la toxicité de l'arsenobenzol en tant que composé arsenical. Mais les expériences faites sur les animaux ont bien vite démontré qu'il n'en était rien; car tel qu'il était l'arsenobenzol et aux doses habituelles ne constituait pas du tout un toxique, puisque son coefficient de toxicité était à 0 gr. 08 par kgr. de poids.

On a dû nécessairement chercher ailleurs ce facteur toxique.

Une série d'expériences faites par différents syphili-

graphes ont démontré combien l'arsenobenzol était instable dans sa composition. L'idée ainsi de sa décomposition et de la mise en liberté de ses éléments de toxicité relativement élevée a été ainsi conçue.

Mais quelle était la substance à incriminer? L'arsenic pour les uns, le noyau arsenobenzolique pour les autres. Jusqu'à 1919, tous les syphiligraphes, Brauer, Milian, Leredde, Langlois, pensaient que l'arsenic seul pouvait être reconnu l'agent des troubles pareils. Mais à partir de 1919, l'idée de la nocivité du noyau benzolique a été lancée.

A ces deux hypothèses vient s'ajouter une troisième émise par Widooghe et Ferond, qui considèrent d'après leurs travaux admirablement menés, comme la cause de tous ces accidents le soufre, qui se trouve dans les chaînes latérales de la formule des arsenobenzols.

Voyons à présent comment ces idées ont évolué et comment il faut considérer cette question à l'heure actuelle.

Il y a surtout trois grandes raisons pour lesquelles on a dû chercher le facteur de ces troubles ailleurs que dans l'arsenic.

I. *D'abord l'absence des lésions hépatiques.*

Comme l'arsenic lèse le foie on a pensé que, le syndrome purpurique hémorragique n'était que la conséquence des ces lésions hépatiques. Mais avec la multiplication de ces cas on s'est bien vite rendu compte de l'erreur, qui règnait sur cette interprétation

étiologique car non seulement le foie dans la grande majorité des cas est intact, mais toutes les recherches dans les urines ne peuvent mettre en évidence la moindre lésion. Chez nos malades nous n'avons relevé aucune lésion hépathique. De même Férond et Widooghe qui considèrent que, si le foie joue quelque rôle, ce doit être très secondaire.

II. *L'absence complète des autres signes d'intoxication arsenicale*

Mais ce n'est pas seulement les lésions hépathiques qui sont très souvent absentes, les autres signes de l'intoxication arsenicale sont presque toujours absents. Dans aucune de nos observations, nous n'avons pas trouvé le tableau clinique de choléra avec ces vomissements continuels et la diarrhée riziforme, les crampes dans les mollets, les sueurs froides, le collapsus, et la néphrite avec anurie. De même ce tableau ne figure dans aucune des autres observations que nous avons réunies.

III. *Absence fréquente des lésions nécropsiques dans les cas mortels*

Cette troisième raison confirme la première.

Donc ces trois arguments éloignent de plus en plus l'idée de l'intoxication arsenicale et tous les auteurs tendent à présent à examiner plus attentivement l'idée de la part du noyau benzenique.

Un fait est frappant, c'est la ressemblance extrême du tableau de l'intoxication benzénique avec notre purpura.

Le Professeur Dubreuilh le premier a émis cette hy pothèse à la société de Dermatologie. Rabut et Oury ensuite dans l'étude pathogénique de deux cas qu'ils ont apporté, discutent l'action possible du noyau benzolique.

Noûs allons établir les tableaux pathogéniques dans ces deux cas pour en dégager les points communs et mettre ainsi en évidence leur parenté.

Tableau anatomopathologique
du purpara arsenobenzolique

Il y a souvent association des trois syndromes :

a) Syndrome *purpurique;*

c) Syndrome *hémorragique;*

c) Syndrome *anémique;*

Ce dernier bien des fois manque. Dans d'autres cas on le trouve à peine ébauché, tandis que dans les cas graves il revêt la forme de l'anémie pernicieuse.

Les deux premiers syndromes se trouvent associés dans des différents degrès. Nous juxtaposons le tableau synoptique de ces symptômes de tous les cas receuillis où on voit l'uniformité des lésions sanguines.

A. *Syndrome purpurique*

La lésion prédominante dans ce syndrome est celle qui porte sur les plaquettes, dont le nombre est souvent considérablement diminué. C'est cette lésion qui régit dans une grande part les modifications de la coagulation et du temps de saignement comme cela a été démontré par Hayem, Weil, Boskam et Lédinghan

Leur nombre de 300.000 cc³ chiffre normal peut tomber à 10.000 (20,26,17,27).

La rétractibilité, la fragilité du caillot et la résistance globulaire, subissent des modifications notables.

B. *Syndrome hémophilique*

C'est surtout l'augmentation du temps de la coagulation du sang et du saignement et la sédimentation du caillot qui sont observés.

C. *Syndrome anémique*

L'anémie est presque toujours très prononcée et d'évolution rapide. On voit descendre le nombre des globules rouges à 1.000.000. Le taux de l'hémoglobine subit également une baisse considérable : 80 %-75 %-50 %.

Mais ce qui caractérise surtout ce syndrome, c'est la *leucopénie* (au-dessous de 5.000 par cc³) avec inversion de la formule leucocytaire, dans laquelle il y a une prédominance à la mononucléose.

La poïkilocytose et l'anisocytose se rencontrent dans les formes graves, où on trouve complet le tableau de l'anémie pernicieuse.

Nous rapportons ici nos observations, dans une desquelles on signale ce tableau de l'anémie pernicieuse. Les autres cas sont plus légers où on ne remarque que des faibles modifications de la formule leucocytaire

Tableau synoptique d

	Globules rouges					Fermule leucocytaire				
N°	Nombre	Taille	Forme	Res. bl.	Hémogl	Cl. bl.	Mono	Poly	Lymph.	Myelo
14	1 601 000					4.650	35	30	25	
7										
18	2 480 000	inégale	en requette et bâtonnet	diminuée	40 %	4.000	Formule normale			
13	5 440 000					6.200	20 %	63 %	25 %	
16			anisocytose				9 %	7 %	1 %	
17	3 240 000 2 900 000		anisocytose	normale		8,020				
20 I	3 200 000 2 500 000				75 % 70 %	800	80 %	51 %	30 %	
22 II	2 360 000 2 500 000					12.000 15.000	31 %	55 %	4 %	
23										
24	4 600 000 3 000 000				46 %					
26	1 800 000		anisocytose	diminuée		4.000	prédomin.	renversée		
26b	4 350 000				70 %	2,7 %				
27	4 860 000 3 410 000					2.000 1.500	34	5	34	
28	1 500 000 1 200 000		anisocytose		80 %	5.000	7 %	33 %	57 %	
31	3 400 000				85 %	8.500	39	62 %		
32	3 250 000				80 %	10.000	12	82	2	
35	1 500 000 1 002 500		anisocytose poikilocytose	3,5	60 % 50 %	4.500 4.000	20 %	53 %	20 %	3

athogénie des cas recueillis

Temps Coagulat.	Saignem.	Rétractibilité	Foie	Traitement	Auteur
19'-60'	60'	Irrétractibilité du caillot	Hypertroph	500 cc. de sérum. Amélioration.	Labbé et Langlois
45'		Irrétractibilité			Eschbach
41'	65'	Irrétractibilité complète			Florand Nicaud
10'-12' en tube capill.					Boutelier
					Lespinne et Wydooghe
25'-14'	15'	Irrétractibilité		Chlorure de calcium, adrénaline, hémostyl sans résul.	Rabut et Oury
45'	30'	Irrétractibilité		Hémostyl sans résultat	Rabut et Oury
dimin.	augm.	Irrétractibilité			Wydooghe et Férond
dimin.	augm.	irrétractibilité			Wydooghe et Férond
					Chatellier
4'	45'				Daviot
16'	45'	Irrétr.		Par l'hémostyl et le chlorure de calcium.	Nicolas
18'	26'	Irrétr.		Par transfusions sanguines.	Vedel
50'	13'				Personnelle
30'	55'	Irrétr.		Chlorure de calcium	Personnelle
19'	12'	Irrétr.		Hemostyl et chlorure de calcium sans grand résultat	Personnelle

OBSERVATION I

J. G..., âgé de 26 ans.

Une première série, du 9 novembre 1922, de 10 injections a été bien supportée. Ensuite une série de 6 injections d'huile grise. Puis une nouvelle série de novar. de 10 injections. Le W. étant positif on commence une nouvelle. A la 7e, 24/7 de 0,75 un purpura apparaît avec stomatorragies et hémorragies rectales abondantes. Le 26 du même mois, le purpura se généralise surtout dans les membres inférieurs et le cou, tandis que les hémorragies intestinales, les stomatorragies s'aggravent, une ecchymose sous-conjonctivale dans l'œil droit apparaît.

L'examen a donné :

Temps de saignement 55'.

Rétraction du caillot 35'.

Du 26/7 au 3 août, le malade reçoit tous les jours une piqûre de chlorure de calcium.

Dans ses antécédents, on ne trouve qu'une fièvre typhoïde. Les rectorragies doivent être attribuées à cette typhoïde, mais qui se sont aggravées par le traitement. Pas de lésions hépatiques.

Examen du sang

		Formule leucocytaire	
Hématies	3.250.000	Poly neutro	79
Leucocytes	10.000	— baso	1
Hémoglobine	80 0/0	— éosino	2
Hématoblastes	105,510	Moyens mono	10
Pas de poïkylocitose		Grands mono	2
Pas d'anisocytose		Lympho mono	2
Temps de saignement 52'.		Forme de transition	4
Temps de coagulation 30'		Tout disparaît dans 5 jours	

OBSERVATION II

Mme L. T..., âgée de 42 ans.

Une série de novar a été bien supportée. La quatrième injection de la 2e série, après une période prodromique consistant en malaises, nausées, frissons, fait apparaître trois jours après un purpura à petits éléments sur la main droite, puis sur les jambes et les épaules, la poitrine et quelques éléments sur la figure. Deux jours après, elle a eu des gingivorragies, d'un sang fluide, qui ont duré 4 jours. La malade ayant été mise au repos et le traitement ayant été suspendu, elle guérit en 7 jours.

Examen du sang du 24 mai 1923

Hématies	3.400.000	Formule leucocytaire	
Leucocytes	8.500	Poly neutro	58 0/0
Hémoglobine	85	— eosino	33
Valeur globulaire	1,25	— baso	1
Pas d'anisocytise		Moyens mono	33
Pas de poïkilocytose		Grands mono	6

Temps de saignement 13' (normal 3').

Temps de coagulation 50' (normal 12'-15').

Résistance globulaire normale.

OBSERVATION III

M. T. G..., âgé de 22 ans. Il a eu la syphilis en février 1921.

Il supporte bien une première série de novar de 7 injections. Deux séries encore, la première de 6 injections, la seconde de 11 ont été bien supportées.

Après quinze jours de repos on recommence. A la 6e, de 0,75, le malade fait une légère gingivorragie. Mais quand on fait la 7e et 8e injection le malade a souffert de céphalées et la gingivorragie a repris le matin, accompagnée de pâleur et de grande fatigue. Malgré le traite-

ment par l'hémostyl, le purpura apparaît. Les gingivorragies persistent plusieurs jours. On administre de l'hémostyl et du chlorure de calcium.

L'examen du sang à cette époque donne :

Résistance globulaire	3,5
Temps de coagulation	19
Temps de saignement	12'
Irrétractibilité du caillot	
Hématies	1,500.000
Leucocytes	4,500
Hémoglobine	60 0/0
Valeur globulaire	2
Pas d'hématoblaste	
Formule leucocytaire	
Polynucléaires	50
Eosinophiles	1
Basophiles	3
Grands mono	10
Moyens mono	10
Lympho	20
Formes de transition	3
Myelocytes	3

Pas de sang dans les urines et les matières fécales.

Le 13 novembre quitte l'hôpital solide.

Examen du 19 octobre

Hématies	1.002,500	Poly neutro	42
Hémoglobine	50 0/0	Basophiles	1
Leucocytes	4,000	Grands mono	2
Valeur globulairo	2,5	Moyens mono	38
		Lymphocytes	14
		Orthobasophiles	2
		Forme de transition	1

L'anisocytose et poïkilocytose ont été constatées à cette époque.

Le 17 novembre, le temps de saignement est de 5'.

L'examen du 6 janvier montre une amélioration considérable, mais l'anisocytose et la poïkilocytose persistent.

		Formule leucocytaire	
Hématies	2.000.000	Poly neutro	56
Hémoglobine	70 0/0	— basophiles	1
Leucocytes	4,500	— eosinophiles	4
Anisocytose		Grands mono	4
Poïkylocytose		Moyens mono	18
Temps de saignement	5'	Lymphocytes	10
		Orthobasophiles	2
		Formes de transition	2

Le malade guérit complètement.

OBSERVATION IV

M. D..., âgé de 43 ans.

Entre dans le service le 31 juillet pour une éruption purpurique dans les jambes, très généralisée. Cette éruption est apparue après la 3e piqûre de la 3e série. Cette injection lui donne un ictère généralisé avec décoloration des matières et des urines rouges. Trois semaines après l'ictère et une période prodromique d'affaiblissement et des troubles digestifs, le purpura apparaît accompagné par des gingivorragies. Dans huit jours, tout disparaît pour réapparaître sans cause quinze jours après. Sa syphilis remonte à 22 ans. A l'examen, le foie est gros.

Examen du sang

Hématies	3.200.000	Polynucléaires	61
Hémoglobine	72 0/0	Grands mono	5
Leucocytes	7,500	Moyens mono	20
Temps de saignement	3'		

Guérison complète.

Une cinquième observation, mais incomplète a été retrouvée dans les fiches portant le n° 60717.

Il s'agit d'une femme de 36 ans qui entre dans le service du Dr Jeanselme au mois de février le 7 en 1921. Traitée par le néosalvarsan elle présente un purpura dans les jambes, surtout au niveau des genoux et les malleoles. Dans 4 jours tout disparaît.

Dans tous les quatre cas, que nous rapportons on reconnaît les caractères posthognomiques de la lésion : diminution des globules rouges, leucopenie, tendance à l'inversion de la formule leucocytaire avec aplasie sanguine dans les deux cas.

L'allongement du temps de la coagulation et du saignement, existe également.

De tous ces signes c'est surtout le retard du temps de la coagulation, qui est bien étudié, qui constitue une propriété biologique générale des arsenobenzénes. Duhot, Gaston, Flandin et Tzank ont mis en évidence in vitro cette fonction anticoagulante des arsénobenzènes, dont ils ont tiré l'exophylaxie préventive dans certains accidents d'intolérance. Flandin et Tzank notèrent l'allongement du temps de coagulation pen dant les heures qui suivent l'injectioon, tandis que Launoy, Langlois et Binet la démontrèrent expérimentalement chez l'animal. Cette fonction anticoagulante des arsenobenzènes est spécifique, et on ne peut pas la rattacher à l'action de l'arsenic. Aussi on ne l'a jamais signalé avec l'atoxyl ou avec le cacodylate.

Donc c'est par sa texture intime qu'agit l'arsenobenzol, et si ce n'est pas l'arsenic, c'est bien probable qu'il s'agisse du noyau benzolique. Cette hypothèse

a été plusieurs fois émise jusqu'à présent, mais aucun fait de certitude n'est venu l'affirmer.

Ce qui permet, pourtant de s'orienter vers cette directive, c'est la grande ressemblance clinique entre le purpura arsenobenzolique et l'intoxication par le benzol.

Benzol : Le benzol d'une part étant un poison hémolytique et deglobulisant, crée souvent le syndrome purpurique, d'autre part son action leucotoxique, produit une leucopenie intense, deux points où le rapprochement avance jusqu'à l'identification.

Nous avons décrit les modifications sanguines dans le purpura arsenobenzolique, nous exposons comparativement celles de l'intoxication benzolique.

Santesson de Stockholm le premier au congrès de Moscou en 1897, rapporta 9 cas, tous avec purpura et hémorragies. Il a reproduit même ces lésions expérimentalement sur l'animal et démontra le rôle leucotoxique du benzol.

Après Selling expérimenta sur l'animal. Il reproduisit l'intoxication avec destruction massive des globules blancs surtout des polynuléaires jusqu'à la disparition complète, le jour qui précédait la mort.

A l'autopsie les organes hématopoïétiques présentaient des lésions dégénératives, poussées jusqu'à l'aplasie complète.

Le même auteur rapporta trois cas de purpura mortel toxique chez trois jeunes filles occupées au vernissage des bidons d'étain, et qui se servaient du benzol comme solvant.

Tous les trois présentèrent un purpura disséminé avec une très grande anémie aplastique, diminution du nombre des plaquettes et leucopenie intense. A l'autopsie on trouva des lésions dégénératives de la mœlle. Selling montra par ses expériences que le benzol touche surtout le tissu myeloïde. Une leucemique de Spiegler se traitant sans contrôle par le benzol, meurt avec accidents purpuriques et une leucopénie à 1400.

A la même époque Noir et Claude rapportèrent un cas d'un teinturier, qui présenta diverses hémorragies avec purpura dues à l'intoxication par la benzine.

Benech, médecin major, publia dans les Archives *de Médecine et de Pharmacie militaire*, une série d'expériences d'intoxication aigüe par la benzine, parmi les symptômes desquelles il citait le purpura.

Starkow (de Saint-Pétersbourg) a mis en évidence la propriété de la benzine, in vitro, qui consiste à dissoudre les éléments figurés du sang.

Julien et M. Bonn à 1914, Faure-Beaulier et Levy-Bruhl, rapportent des nouveaux cas.

Flandin et Roberti rapportent un autre cas grave chez une personne de 27 ans, avec état général grave, anémie extrême et inversion de la formule leucocytaire.

On en trouve également trois cas dans la thèse de Delarue en 1920, chez des ouvriers caoutchoutiers manipulant la benzine, avec grande anémie, leuco-

penie, formule leucocytaire anormale, légère anisocytose et poïkilcocytose.

Socquet, dernièrement, publia deux autres observations de purpura mortel professionnel.

Dans tous ces cas, l'action du benzol sur le sang devient évidente. Le terrain pourtant paraît jouer un grand rôle, et la notion de l'état humoral doit être invoquée en première ligne.

Fleig, dans une étude magistrale, observa des précipités colloïdaux. Il étudia aussi bien les floculations qui se produisent in vitro par les arsenobenzènes.

Vanysz et Pomaret observèrent ces faits par l'acidité ionique des tissus à l'état des bases et des composés phénoliques.

Enfin Wydooghe et Ferond, dans une remarquable étude, basée sur des multiples expériences, reprennent ces floculations.

Ils constatent que toute injection d'arsenobenzène dans le sang donne immédiatement une floculation colloïdale sous l'influence de sérum. Le brassage ultérieur de ce floculat par des quantités croissantes de sang, redissout instantanément le coagulum formé et rend l'injection inoffensive.

Le même fait, selon ces auteurs, se passe avec le sang purpurique. A l'examen ultra-microscopique, ces auteurs ont trouvé dans le floculat de la cholesterine et du soufre, mais jamais d'arsenic.

Ces petits floculats, disent les expérimentateurs, chariés dans la circulation, peuvent être l'origine des

troubles graves et provoquer des petites embolies microscopiques.

A propos de cette étude, les expérimentateurs en question ont fait une fort intéressante observation. Ils ont constaté que le néo-salvarsan et le sulfarsénol, qui renferment des chaînes latérales soufrées, ont donné lieu à des accidents purpuriques et hémorragiques, tandis que le 132 (amino-arseno-phenol) de Pomaret, qui renferme 4 o/o d'as, mais dépourvu de liaison soufrée, n'a jamais donné des accidents pareils.

Mais Emile Weil et Ischwall contestent cette inocuité du 132. Ils rapportent même un cas. De même, Sezary, avec le 132, provoqua dans un cas un purpura simplex, dans un autre cas une épistaxis.

Une partie de ce soufre aurait été oxydée en sulfate, une autre minime, passée à l'état d'hyposulfite.

Ici encore Wydooghe et Ferond attribuent tous ces phénomènes au métabolisme qui devient vicié sous l'influence des réactions ioniques du sang ou de leurs tissus.

La teneur du sérum et du caillot sanguin, en soufre, a été démontrée fortement supérieure à la normale humaine.

« Le terrain est ainsi préparé, c'est-à-dire le milieu ionique du sang est bouleversé par la mise en liberté des produits de décomposition, qui entravent le mécanisme régulateur de l'état ionique du sang, et c'est secondairement que les produits de décomposition des chaînes sulfurées, attaquent les différents élé-

ments, forment des embolies et viennent bloquer mécaniquement un territoire où dessinent des îlots purpuriques. »

Cette théorie est considérée par Emile Weil et Isch Wahll comme inexacte, car, selon eux, Wydooghe et Ferond opéraient sur des malades déjà sensibilisés par le 914, ayant déjà présenté des hémorragies. En plus, Emile Weil et Isch Wall ont à opposer trois cas de purpura par l'éparséno.

Donc l'hypothèse seule du noyau benzolique est bien appuyée, mais malgré tout elle a besoin d'être étudiée et démontrée.

CHAPITRE VI

Pronostic

Dans le purpura bénin de simple réactivation tissulaire, le pronostic est bénin. Malgré la continuation du traitement, le purpura disparaît et guérit complètement.

Mais le pronostic est par contre d'une gravité extrême dans le purpura grave qui malgré la suspension de la médication arsenobenzolique, la mise du malade au repos et au traitement par l'hémostyl et le chlorure de calcium, persiste longuement, ou se répète plusieurs fois.

On peut donc établir que : toutes les fois qu'au cours du traitement par les arsenobenzènes, il se présente des manifestations hémorragiques, qui se prolongent, ou se répètent, on doit les considérer d'un pronostic très sévère et par conséquent imposer toutes les mesures nécessaires.

L'examen hématologique peut en être d'un précieux secours.

Il faut signaler encore la grande importance des antécédents dans le déclenchement de ces troubles :

sujets à système vasculosanguin fragile, prédisposé par une cause quelconque, l'hémogénie, l'hémophylie, raisons qui doivent éliminer la médication par l'arsenobenzol.

La contre-indication est aussi absolue chez les malades qui ont déjà présenté de petits signes de purpura ou d'hémorragies dans un traitement antérieur par les arsenobenzènes.

Dans le cas où la moelle est atteinte, il n'y a rien qui puisse empêcher la marche fatale et, malgré toutes les mesures, l'état du malade évolue à la mort.

Huit cas mortels figurent dans les quarante observations que nous avons réunies (9, 14, 20, 21, 22, 26, 27, 28), ce qui constitue un taux très élevé justifiant ainsi les considérations des différents auteurs qui s'y occupèrent, qui ont déclaré sa haute gravité et qui ont insisté sur les mesures à prendre.

CHAPITRE VII

Traitement

Devant tout malade qui présente de l'intolérance pour les arsenobenzènes, des petits signes soit hémorragiques, soit purpuriques, il y a indication absolue et immédiate :

a) D'interrompre le traitement ;

b) Mettre le malade au repos ;

c) Le traiter comme un état hémorragique; ce traitement des hémorragies est différent pour les différents auteurs.

Les uns emploient le chlorure de calcium et l'hémostyl, sans grands résultats.

Les autres la peptone (0 gr. 50 de peptone de Witte dans 10 cmc de serum physiologique par Widooghe) ou d'hémoplastine de Parkes-Dawes.

Mais le meilleur traitement qui a donné quelques bons résultats est celui des transfusions sanguines qui, d'une part, entretiennent l'état général et, d'autre part, exercent une action stimulante sur les organes hématopoiétiques et surtout la moelle qui, à la longue, finissent par réagir. Les Américains préconi-

sent des très grandes doses à 500 cm^3 et plus. Emile Weil et Wall adjoignent à cette thérapeutique la prescription d'un goutte à goutte sucré, renfermant une macération de 100 gr. de foie de porc et l'ingestion de onze gouttes d'adrénaline.

On peut y adjoindre du fer.

Quel doit être le traitement antisyphilitique chez les malades qui ont déjà présenté des accidents de cet ordre ?

1° On doit supprimer pour toujours les arsenobenzènes de leur thérapeutique ;

2° On continuera le traitement par le bismuth, sous forme de quinby ou de quraluès, le mercure ayant présenté la même toxicité pour le système vasculo-sanguin de ces malades déjà sensiblisés.

Wydooghe et Férond soumettent leurs malades à la même médication que celle qui a provoqué tous les troubles, mais par voie buccale, ou à (132) l'éparseno de Pomaret.

Pour Weil et Isch Wall cependant, l'éparséno reproduit les lésions. Le sulfarsénol per os non seulement n'aurait pas reproduit les lésions, mais il serait aussi très actif, puisqu'il modifie les réactions sérologiques.

CHAPITRE VII

Conclusions

1° Au cours du traitement de la syphilis par les arsenobenzènes (novarsenobenzol, sulfarsénol, luarzol, éparséno) on peut observer chez des sujets tout à fait normaux et sans aucune tare apparente de leur système vasculo-sanguin, le tableau du purpura revêtant tantôt la forme rhumatoïde, tantôt la forme infectieuse, plus souvent la forme hémorragique ;

2° Son début est parfois d'une soudaineté extrême, revêtant d'emblée la forme la plus grave et aboutissant à la mort avec le tableau de l'anémie pernicieuse;

3° Ces purpuras, tout en restant une rareté, constituent cependant une entité pathologique assez importante, en raison de leur multiplication, consécutive à la grande expansion du traitement de la syphilis par les arsénobenzènes ;

4° On peut distinguer :

a) Un purpura qui n'est dû qu'à la réaction d'Herxheimer consistant à la mise en évidence passagère des lésions syphilitiques tissulaires latentes sous l'influence de cette médication.

Ce purpura guérit rapidement sous l'influence du même traitement.

b) Un purpura plus ou moins grave, à forme le plus souvent hémorragique, rhumatoïde, parfois infectieuse.

Les hémorragies consistent le plus souvent en gingivorragies, épistaxis, métrorragies, plus rarement en hémorragies intestinales et rénales, exceptionnellement rétiniennes.

4° La pathogénie est encore discutée.

Pour les uns, ces troubles devraient être attribués à la toxicité de l'arsenic.

Mais on tend actuellement à incriminer la toxicité du noyau benzolique.

Pour Wydooghe et Ferond, il ne faudrait invoquer ni l'arsenic ni le noyau benzolique, mais le soufre des chaînes latérales.

5° Les lésions anatomopathologiques consistent surtout en des altérations sanguines.

On observe souvent trois syndrômes :

a) Le syndrôme purpurique ;

b) Le syndrôme hémophilique ;

c) Le syndrôme anémique.

Ce qui est pathognomonique dans ces lésions, c'est la grande leucopénie avec inversion de la formule leucocytaire et prédominance mononucléaire, le retard de la coagulation, la prolongation du temps de saignement et l'irrétractilité du caillot.

Dans les phases terminales des cas graves, on note

de l'anisocytose et de la poïkilocytose avec lésions de la moelle osseuse.

6° Ce purpura a un pronostic très sévère et il offre une mortalité très élevée.

7° Devant des troubles pareils, il faut cesser immédiatement et définitivement le traitement par les arsenobenzènes, mettre ensuite le malade au repos et à la thérapeutique des transfusions sanguines répétées.

Il ne faut reprendre le traitement antisyphilitique qu'un mois au moins après et sous une autre forme le bismuth de préférence.

Vu le Président de thèse : JEANSELME.

Vu le Doyen : ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur : APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

Jadassohn. — 1910, Unsere erfahrungen mit salvarsan. Deutsche med. Wochenschrift, Leipz. 1910, XXXVI 2377-2883.

Rabut et Oury. — Presse médicale, 20 sept. 1922, page 810.

Jarecki. — Purpura nach neosalvarsan injection. Dtsch. med. Wochenschr, 1922, n° 35, p. 1173.

Lespinne et *Wydooghe.* — Purpura arsénobenzolique, Bruxelles-Médical, 15 juin 1922, p. 399.

Faure Beaulieu et Lévy Bruhl. — Intoxication benzolique professionnelle. Anémie grave avec purpura-hemorragique. *Bulletin et Mém. de la Société Méd. des hôpitaux de Paris*, 10 nov. 1922, p. 1.466.

Lespinne, Wydooghe et *Férond.* — A propos des purpuras post-arsenobenzoliques. *Société belge de Dermatol. et de Syphil.*, 12 nov. 22.

Ferond et Wydooghe. — Recherches cliniques, expérimentales et biochimiques sur les purpuras postarsénobenzoliques. Bruxelles, *Médical*, oct. 22, p. 579.

Flandrin et Roberti. — Purpura hémorragique mortel dû à une intoxication professionnelle par les va-

peurs de benzol. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 13 janvier 22, p. 38.

Florand Nicaud et *Froment.* — Syndrôme hémor. et purpurique au cours du traitement arsénical de la syphilis. *Bulletin et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 28 juillet 22, p. 1.266.

Labbé et Langlois. — Purpura hémorragique aigu par intoxication arsenicale. *Bulletin et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, juillet 1919, p. 789.

Abratucci. — Accidents dûs au néosalvarsan. *Bull. Soc. de Pathol. exotique Paris*, 191, t. XII, p. 347.

Dupont. — Sur la teneur en arsenic du néosalvarsan. *Presse Méd.*, 12 juin 1919, XXVII, p. 324.

Jambon et Tzanck. — Les accidents et les indications de l'arsenobenzol. *Journal de Méd. et de Chir. pratiques*, 25 juillet 1919, p. 529.

Milian. — Etat actuel de la question des arsenobenzols. *Paris Médical*, 1912, XXXI.

Nicolas et Moutot. — Trois ans d'arsenothérapie antisyphilitique. *An. de Dermat.*, juillet 14, p. 391.

Delarue. — Intoxication chronique par le benzol. *Thèse de Paris*, 19-20.

Santesson. — Congrès de Moscou 1897.

Chassevant. — Intoxication par les benzines. *Bulletin de la Soc. de Méd. légale de France*, p. 251.

Le Noir et Claude. — Purpura d'intoxication par la benzine. *Soc. Méd. des Hôp.*, 20, 1897.

Brauer. — Zur Kentnis der salvarsan dermatosen. *Dermat. Dschr.*, Berl., 1912, XIX, 800-816.

Flandrin et Tzanck. — *Société de biologie*, 22 janvier 1921.

Thomas Amyhl Davies. — *Britsch Journal of Dermatol.*, juillet 1921.

Callomsin. — *Dermatol. Wochenschift*, n° 49, décembre 1922.

Chatellier. — *Société de Derm. et Syphil.* 1923.

Emery. — Observations sur les accidents du néosalvarsan. *La Clinique*, 28 févr. 1913.

Garbat. — *Journal of American-Medical Association Jamary*, 1922.

De Massary. — *Soc. Médic. des Hôpitaux*, Mars, p. 400.

Lévy-Franckel. — *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 10 nov. 1920.

Guénot. — *Thèse de Paris*, 1912.

Feinberg (de Chicago). — *Journal of the medical Association*, 25 mars 1922.

Leredde. — *Journal des praticiens*, 1919.

Boutelier. — *Les accidents cutanés des arsenobenzènes*, Thèse de Paris, 1919-1920.

Langlois et Binet. — *Presse Médicale*, 1922.

Julien et Borin. — *Bulletin de la Soc. Méd. légale de France*, 1914, p. 89.

Selling. — *A preliminary report on some cases ou purpura hemorragica due to benzol pois.*

John Hopkins *Hosp. Bull*, 1920, t. xx(, p. 33.

Marcel Lévy-Brühl. — *L'action leucotoxique du benzène, les applications à la pathologie générale et à la thérapeutique, Biologie Médicale* 1921, n° 10.

Emile-Weil et Isch-Wall. — Anémie aplastique hémorragique posarsenobenzolique. Guérison par les transfusions sanguines répétées. *Soc. Méd. des Hop.*, 38e année, 3 nov. 1922, p. 1.424.

Sézary. — A propos du temps du saignement chez les sujets intolérants avec arsenobenzène. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris 1922, p. 862.

Sicard. — Hémorragies post-arsénobenzoliques, homohémothérapie sous-cutanée. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1922.

Evrard. — Deux accidents hémorragiques graves post-arsenobenzoliques. *Annales de Derm. et Syph.*, 1924.

Eschbach (de Bourges). — Contribution au rôle du novarsenozenzol dans les ictères chez les syphilitiques.

Bezançon et Labbé. — Traité d'hématologie.

Danysz. — Les propriétés physicochimiques des arsenobenzènes.

Nicolas, Gaté et Lebeuf. — Purpura aigu hémorragique post-arsenobenzolique. *Annales de Dermat et Syph.*, déc. 1923, p. 705.

Vedel, Mlle Giraud et G. Giraud. — Anémie pernicieuse aplastique post-novarsenobenzolique, avec hémorragies purpura et atteinte hépatique.

Krol (München). — *Méd. Wochen*, 1915.

Leredde. — Soc. de Dermat. et Syph., 1922, p. 363.

Leredde. — *Journal des Praticiens* de 1919.

Wil. — *Münchener Méd. Woch*, 30 déc. 1921.

Daviot. — *Thèse de Paris*, 1923.

Éditions Médicales : 7, Rue de Valois - Paris

ÉDITIONS MÉDICALES
7, RUE DE VALOIS, 7
PARIS